

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

УДК 615.322:615.01

О. М. Хишова, О. М. Шимко

РАЗРАБОТКА СИРОПА СУХИХ ЭКСТРАКТОВ ПУСТЫРНИКА И МЯТЫ ПЕРЕЧНОЙ

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,
г. Витебск, Республика Беларусь

В работе представлена разработка состава и технологии получения сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной. Сиропы получали с сахаром и фруктозой. Для повышения стабильности лекарственных сиропов на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной в их состав введены аскорбиновая кислота и калия сорбат. Разработана технологическая схема производства сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной, включающая вспомогательные работы (подготовка производства, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, контейнеров), технологический процесс, стандартизацию, упаковку, маркировку, отгрузку. Стандартизацию полученного сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной проводили по показателям качества: описание, подлинность и количественное содержание, микробиологическая чистота, рН, относительная плотность, упаковка, маркировка, срок годности. Разработана спецификация на сироп сухих экстрактов пустырника и мяты перечной на сахаре и фруктозе.

Ключевые слова: сухой экстракт, пустырник, мята перечная, сироп, сахар, фруктоза.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время создание сиропов на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) является актуальной тенденцией современной фармации и привлекает внимание производителей лекарственных средств (ЛС). Сиропа на основе ЛРС относятся к лекарственным сиропам и вызывают практический интерес у врачей и пациентов, так как по терапевтической эффективности они не уступают синтетическим лекарственным средствам и являются наиболее безопасными [1]. Сиропа на основе ЛРС получают смешиванием вкусовых сиропов с экстрактами, настояками из ЛРС. Для улучшения их вкусовых характеристик применяют сахарный и плодово-ягодные сиропа. Для пациентов, имеющих заболевание сахарным диабетом, вместо сахара в составе сиропов применяют фруктозу. Сахар может в некоторых случаях приводить к снижению всасывания действующих веществ, повышению токсичности. В настоящее время

для улучшения вкуса сиропов применяют синтетические фруктовые пищевые добавки, которые позволяют получить сиропы с разнообразной имитацией фруктового вкуса (малины, яблока, апельсина) [1].

Сиропа на основе ЛРС обладают особенностями, которые необходимо учитывать при разработке их технологии получения. К этим особенностям относится специфика химического состава исходного ЛРС (комплекс биологически активных веществ с различными физико-химическими характеристиками), специфические органолептические свойства извлечений из растений (вкус, запах, цвет).

Целью данных исследований является разработка состава и технологии получения сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали сухие экстракты пустырника и мяты перечной, которые были получены и

стандартизованы на кафедре промышленной технологии лекарственных средств с курсом ФПК и ПК в соответствии с разработанными спецификациями. На их основе получены лекарственные сиропы с сахаром и фруктозой. В качестве консервантов использовали аскорбиновую кислоту и

калия сорбат.

Исследовали три состава сиропов, которые отличались количеством сухих экстрактов пустырника и мяты перечной. Составы сиропов сухих экстрактов пустырника и мяты перечной приведены в таблице 1.

Таблица 1. – Составы сиропов

Ингредиент	Состав		
	№ 1	№ 2	№ 3
Сироп сахарный или на фруктозе	200,0	200,0	200,0
Сухой экстракт пустырника	4,0	3,0	2,0
Сухой экстракт мяты	2,0	2,0	1,0
Калия сорбат	0,6	0,6	0,6
Кислота аскорбиновая	0,4	0,4	0,4
Вода очищенная	15	15	15

Получение вкусовых сиропов проводили по ниже описанной технологии.

В химический стакан помещали 128,0 г сахарозы или фруктозы, прибавляли 72,0 мл горячей воды очищенной, перемешивали и ставили на электрическую плитку, продолжая перемешивание до полного растворения сахарозы или фруктозы. Кипятили 10 минут и кипящей водой очищенной доводили до 200,0 г готового продукта. Пену не снимали (готовили небольшие объемы), сиропу давали немного остыть и в горячем виде фильтровали через 3 слоя марли.

Далее получали лекарственные сиропы.

В 15 мл воды очищенной растворяли соответствующие количества сухих экстрактов пустырника и мяты перечной, кислоты аскорбиновой и калия сорбата (таблица 1). К полученной смеси небольшими порциями добавляли свежеприготовленный сироп на сахаре или фруктозе 200,0 г, тщательно смешивали. Полученный сироп фильтровали через 3 слоя марли в контейнер.

Для оценки качества полученных сиропов проведены испытания на микробиологическую чистоту, плотность, относительную плотность, pH, количественное содержание БАВ (суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат).

Микробиологическую чистоту определяли в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь (ГФРБ), с учетом использования в составе сиропа фармацевтических субстанций растительного происхождения [2].

Определение содержания суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат

в сиропе на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной проводили спектрофотометрическим методом. Для определения готовили испытуемый и компенсационный растворы.

Испытуемый раствор. К 5,0 мл сиропа прибавляли 5,0 мл раствора гидроксиламина щелочного РЗ. Выдерживали в течение 20 мин, прибавляли 10,0 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной, 5,0 мл раствора 10 г/л железа (III) хлорида Р в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и перемешивали.

Компенсационный раствор. К 5,0 мл сиропа прибавляли 5,0 мл воды Р, 10,0 мл 1 М раствора кислоты хлористоводородной, 5,0 мл раствора 10 г/л железа (III) хлорида Р в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной.

Измеряли оптическую плотность испытуемого раствора на спектрофотометре СФ-46 при длине волны 512 нм.

Содержание суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат (х) в процентах рассчитывали по формуле:

$$x = \frac{A \cdot 250}{m \cdot 56,03},$$

где 56,03 – удельный показатель поглощения гарпагида ацетата; A – оптическая плотность испытуемого раствора; m – масса сиропа, г.

Определение плотности проводили с помощью пикнометра [2].

Согласно [2], для полученных сиропов использовали метод 1 (применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0,001 г/см³). Относительную плотность рассчитывали в соответствии с [2].

Потенциометрическое определение pH проводили путем измерения разности потенциалов между двумя электродами, погруженными в испытуемый раствор: один из электродов чувствителен к ионам водорода, другой – электрод сравнения (насыщенный каломельный электрод).

Все измерения проводили при одной и той же температуре в интервале от 15 °С до 25 °С. Прибор калибровали с помощью буферного раствора калия гидрофталата (первичный стандарт) и одного из буферных растворов с другим значением pH. Показания прибора для третьего буферного раствора с промежуточным значением pH не должны отличаться более чем на 0,05 единиц pH от табличного значения pH, соответствующего этому раствору. Электроды погружали в исследуемый раствор и измеряли pH при тех же условиях, что и для буферных растворов [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вкусовые сиропы с сахаром и фруктозой готовили в концентрации 64 %, так как эта концентрация обеспечивает микробиологическую стабильность и срок их годности. Для повышения стабильности лекарственных сиропов на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной в качестве консервантов использовали кислоту аскорбиновую и калия сорбат [1].

В соответствии с описанной технологией получения сиропа с сухими экстрактами пустырника и мяты перечной была разработана технологическая схема их производства. Она включает вспомогательные работы, технологический процесс, упаковку, маркировку и отгрузку готовой продукции на склад. Вспомогательные работы представлены двумя ви-

дами. Первый вид - это подготовка производства, состоящая из подготовки помещения, оборудования, воздуха и персонала. Второй вид вспомогательных работ представлен подготовкой фармацевтических субстанций, вспомогательных веществ и контейнеров. Технологический процесс состоит из нескольких стадий. Первая технологическая стадия – это получение вкусовых сиропов (сироп сахарный или на фруктозе). Далее следует технологическая стадия получения лекарственного сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной. Следующая технологическая стадия – стандартизация полученного сиропа. Затем готовый продукт поступает на стадию упаковки, маркировки и отгрузки. Разработанная технологическая схема на каждой стадии содержит соответствующие виды контроля – технологический, химический и микробиологический, а также контрольные точки производства.

Стандартизацию полученного сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной на сахаре и фруктозе проводили по следующим показателям качества: описание, pH, плотность, относительная плотность, микробиологическая чистота, количественное содержание суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат.

Определяли плотность и pH полученных лекарственных сиропов с сахаром и фруктозой. Результаты исследований представлены в таблице 2.

В таблице 3 представлено содержание суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат в трех составах анализируемых сиропов.

По результатам проведенных исследований в качестве оптимального выбран состав сиропа № 1 (таблица 1), так как он соответствовал требованиям ГФ РБ по следующим показателям качества: pH, плотность, относительная плотность и по содержанию биологически активных веществ – суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат (таблицы 2, 3).

Таблица 2. – Показатели плотности и pH сиропов сухих экстрактов пустырника и мяты перечной

Параметр	С сахаром			С фруктозой		
	№1	№2	№3	№1	№2	№3
Плотность сиропа, г/см ³	1,296	1,292	1,286	1,301	1,297	1,292
Относительная плотность	1,298	1,294	1,288	1,303	1,299	1,294
pH	4,75	4,67	4,61	4,41	4,38	4,33

Таблица 3. – Содержание суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат в сиропе на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной

№ состава	Содержание суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат в сиропе, %	
	С сахаром	С фруктозой
1	2,16±0,05	2,18±0,04
2	2,09±0,04	2,11±0,03
3	2,06±0,02	2,10±0,02

На основании проведенных исследований разработаны спецификации на лекарственные сиропы на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной на сахаре и фруктозе, которые содержат показатели их качества (таблица 4).

В спецификацию включены показатели качества разработанного сиропа, которые необходимо контролировать при получении лабораторных серий. Нормы и допустимые пределы, а также методы контроля установлены в соответствии с ГФ РБ [2].

Важным этапом при разработке лекарственного средства является выбор упаковочного материала и самой упаковки. Что касается материала упаковки, он не должен содержать красителей, не разрешенных к применению, канцерогенных и токсичных компонентов. Материал упаковки должен быть нейтральным и не вступать во взаимодействие с компонентами ЛС. При выборе первичного контейнера учитывали его возможность обеспечить защиту полученного сиропа от воздействия неблагоприятных

Таблица 4. – Спецификация на сироп сухих экстрактов пустырника и мяты перечной на сахаре (фруктозе)

Показатель	Нормы (допустимые пределы)	Метод контроля
Описание	Густоватая опалесцирующая жидкость коричневого цвета с ярко выраженным запахом мяты перечной. Вкус сладкий мятный с привкусом пустырника. При хранении может выпадать осадок.	Визуальный Органолептический
Подлинность: – сумма иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат	В. На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается одна или две зоны серовато-синего цвета, могут обнаруживаться другие слабые зоны серовато-синего цвета.	ГФ РБ II, 2.2.27
Масса содержимого флакона	Не менее 200,0 г	Согласно проекту ФСП РБ
Относительная плотность	от 1,2 до 1,4	ГФ РБ II, 2.2.5
pH	от 4,0 до 5,0	ГФ РБ II, 2.2.3
Количественное определение: – сумма иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат	– не менее 0,3 % суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат в 100,0 г сиропа.	ГФ РБ II, 2.2.25
Микробиологическая чистота: – общее количество аэробов в 1 г; – общее количество грибов в 1 г; – грамотрицательные бактерии, толерантные к желчи либо бактерии семейства Enterobacteriaceae – наличие <i>Escherichia coli</i> в 1 г; – наличие <i>Salmonella</i> в 25 г	ГФ РБ II, 5.1.4 – не более 10 ⁴ КОЕ/1 г – не более 10 ² КОЕ/1 г – не более 10 ⁴ КОЕ/1 г – отсутствие в 1 г – отсутствие в 25 г	ГФ РБ II, 2.6.12, 2.6.13
Упаковка	Должна соответствовать разделу «Упаковка» ФСП РБ	
Маркировка	Должна соответствовать разделу «Маркировка» ФСП РБ	
Условия хранения	Хранить в защищенном от света месте при температуре от +15 °С до +25 °С. Использовать в течение 10 суток после вскрытия флакона	
Срок годности	2 года	

условий внешней среды, герметичность, стабильность и защиту от микробного загрязнения при хранении и применении.

В качестве первичного контейнера для сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной рекомендовано использовать контейнер из полимерного материала (флакон), затем его помещать во вторичную упаковку из пачки картонной для потребительской тары подгрупп хромовый или хром-эрзац.

При маркировке первичного и вторичного контейнеров необходимо указать страну, предприятие-изготовитель, его товарный знак и адрес, название ЛС на русском языке, лекарственную форму, содержание активного фармацевтического ингредиента, наименование вспомогательных веществ, массу содержимого контейнера (флакона), способ применения, условия хранения, тематический рисунок. Для разработанного сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной необходимо при маркировке указать предупредительные надписи: «Хранить в недоступном для детей месте», «Перед употреблением взбалтывать». При маркировке указывается номер серии и срок годности. На пачке дополнительно проставляется фармакод и штриховой код.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании проведенных исследований разработаны состав и технология получения сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной. В качестве вкусовых сиропов предложено использовать сахарный или сироп на фруктозе (для пациентов с сахарным диабетом). Для повышения стабильности и увеличения срока годности сиропа в его состав вводится кислота аскорбиновая и калия сорбат. На основании разработанной технологии получения сиропа предложена технологическая схема его производства. Стандартизацию сиропа на основе сухих экстрактов пустырника и мяты перечной проводили по показателям качества: описание, pH, плотность, относительная плотность, микробиологическая чистота, подлинность и количественное содержание суммы иридоидов в пересчете на гарпагида ацетат. Разработана спецификация на сироп сухих экстрактов пустырника и мяты перечной с сахаром и фруктозой.

SUMMARY

O. M. Khishova, O. M. Shimko
DEVELOPMENT OF SYRUP BASED
ON DRY EXTRACTS OF MOTHERWORT
AND PEPPERMINT

The work presents composition and technology development for producing syrup based on dry extracts of motherwort and peppermint. Syrups were obtained with sugar and fructose. To increase the stability of medicinal syrups based on dry extracts of motherwort and peppermint ascorbic acid and potassium sorbate were added to their composition. The technological scheme for the production of the syrup based on dry extracts of motherwort and peppermint has been developed including auxiliary work (preparation of production, pharmaceutical substances and additives and containers), technological process, standardization, packaging, labelling and shipping. The obtained syrup based on dry extracts of motherwort and peppermint was standardized according to the quality indicators: description, authenticity and assay, microbiological quality, pH, relative density, packaging, labelling, shelf life. The specification for the syrup based on dry extracts of motherwort and peppermint with sugar and fructose was developed.

Key words: dry extract, motherwort, peppermint, syrup, sugar, fructose.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шерякова, Ю. А. Сиропы как лекарственная форма на фармацевтическом рынке Республики Беларусь / Ю. А. Шерякова, О. М. Хишова // Вестник фармации. – 2014. – № 1 (63). – С. 44–50.

2. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. I Общие методы контроля лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»: под общ. ред. А. А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. – 1220 с.

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,
г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,
УО «Витебский государственный ордена
Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра промышленной технологии
лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,
тел. раб.: 8 (0212) 64 81 36,
Хишова О.М.

Поступила 17.02.2020 г.